

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2004 THOMSON DERWENT. All rts. reserv.

009550754

WPI Acc No: 1993-244301/ 199331

XRAM Acc No: C93-108809

**Prostacyclin and carbacyclin derivs. for treating multiple sclerosis -
inhibit the synthesis of TNF at the TNF messenger RNA level**

Patent Assignee: SCHERING BERLIN & BERGKAMEN AG (SCHD); SCHERING AG (SCHD)

Inventor: BLITSTEIN-WILLINGER E

Number of Countries: 019 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4202665	A1	19930729	DE 4202665	A	19920128	199331 B
WO 9314761	A1	19930805	WO 93DE13	A	19930109	199332
EP 624091	A1	19941117	EP 93901628	A	19930109	199444
			WO 93DE13	A	19930109	
US 5506265	A	19960409	WO 93DE13	A	19930109	199620
			US 94284527	A	19941206	

Priority Applications (No Type Date): DE 4202665 A 19920128

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 4202665	A1		3	A61K-031/557	
------------	----	--	---	--------------	--

WO 9314761	A1 G		9	A61K-031/557	
------------	------	--	---	--------------	--

Designated States (National): CA US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE

EP 624091	A1 G			A61K-031/557	Based on patent WO 9314761
-----------	------	--	--	--------------	----------------------------

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

US 5506265	A		3	A61K-031/19	Based on patent WO 9314761
------------	---	--	---	-------------	----------------------------

Abstract (Basic): DE 4202665 A

Use of prostacyclin and carbacyclin derivs. to treat multiple sclerosis is claimed.

USE/ADVANTAGE - The prostacyclin and carbacyclin derivs. inhibit the synthesis of TNF at the TNF messenger RNA level. They are thus therapeutics of monoclonal antibodies which are directed only against TNF which is already present, and can also be used prophylaterally when the monoclonal antibodies are not involved. The prostacyclin and carbacyclin derivs. have considerably fewer side effects than PGE2 previously used, which causes fever increased construction of the smooth muscles and acts as an abortive

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5506265 A

A method of treating multiple sclerosis in a patient in need of such treatment comprising administering to the patient an effective amount of a prostacyclin or a carbacyclin compound.

Dwg.0/0

Title Terms: PROSTACYCLIN; CARBACYCLIN; DERIVATIVE; TREAT; MULTIPLE;
SCLEROSIS; INHIBIT; SYNTHESIS; TNF; TNF; MESSAGE; RNA; LEVEL

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/19; A61K-031/557

International Patent Class (Additional): C07C-069/76; C07C-321/0

File Segment: CPI

AL8 Abstract

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B02E; B12-C10; B12-E02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G032 G033 G060 G630 H4 H402 H461 H481 H581 H7 H720 H721 H731 H8 J011
J171 L660 M210 M211 M240 M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316
M321 M322 M331 M332 M333 M342 M343 M349 M372 M373 M381 M383 M391
M392 M415 M510 M520 M530 M541 M781 M800 M903 M904 P446 P517 V0 V622
9331-02501-U

02 D021 D023 D220 H4 H402 H461 H481 H7 H721 H731 H8 J0 J011 J1 J171
M280 M313 M316 M321 M332 M333 M342 M372 M373 M391 M412 M511 M520
M530 M540 M800 M903 M904 P446 P517 V0 V622 R20709-U 02058

Ring Index Numbers: 02058

Specific Compound Numbers: R20709-U

Generic Compound Numbers: 9331-02501-U



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 **Offenl gungsschrift**
①0 **DE 42 02 665 A 1**

⑤1 Int. Cl.5:
A61 K 31/557

②1 Aktenzeichen: P 42 02 665.2
②2 Anmeldetag: 28. 1. 92
④3 Offenlegungstag: 29. 7. 93

DE 42 02 665 A 1

⑦1 Anmelder:
Schering AG Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Blitstein-Willinger, Eveline, Dr., 1000 Berlin, DE

⑤4 Prostacyclin- und Carbacyclinderivate als Mittel zur Behandlung von multipler Sklerose

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von
Prostacyclin- und Carbacyclinderivaten zur Herstellung eines
Mittels zur Behandlung von multipler Sklerose.

DE 42 02 665 A 1

AL8

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel zur Behandlung von multipler Sklerose, eine primär entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems mit herdförmiger Demyelinisierung.

Die Mittel enthalten Prostacyclin- und Carbacyclinderivate und übliche Hilfs- und Trägerstoffe. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung dieser Prostacyclin- und Carbacyclinderivate zur Herstellung der genannten Mittel.

Aus EP 11 591, EP 55 208, EP 99 538, EP 1 19 949 und EP 84 856 sind bereits pharmakologische Wirkungen der Prostacyclin- und Carbacyclinderivate bekannt, die sich hauptsächlich auf die kardiovaskuläre und thromboaggregationshemmende Wirkung zurückführen lassen. Es wurde gefunden, daß Prostacyclin- und Carbacyclinderivate enthaltende Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose, die mit unterschiedlicher neurologischer Symptomatologie mit primär schubförmigem Verlauf, partieller Rückbildung aber mit chronischer Progredienz einhergeht, geeignet sind.

Es können auch die Salze dieser Prostacyclin- und Carbacyclinderivate mit physiologisch verträglichen Basen und deren β -Cyclodextrinclathrate zur Behandlung der genannten Krankheit eingesetzt werden.

Die multiple Sklerose hat stets einen chronischen, rezidivierenden Verlauf. Die Assoziierung mit immunologischem Defekt läßt sich sowohl auf die T-Zell Ebene (W.W. Tourtellotte et al., J. Neuroimmunol 1988; 20:217-27) als auch auf die B-Zell Ebene zurückführen (B.H. Waksman et al.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1984, 175:282-94). In den aktiven Herden im Hirn wurden histologisch, meist perivaskulär angeordnete, dichte zelluläre Infiltrate bestehend aus Lymphozyten und Makrophagen und bei gleichzeitiger selektiver Demyelinisierung (später gliöse Narbenbildung) beschrieben (S.L. Hauser et al.; Ann Neurol 1968, 19:578-87).

Beide Zelltypen sezernieren Tumor Necrosis Factor (TNF α), ein Zytokin, das ein wichtiger Mediator bei primär entzündlichen Erkrankungen einschließlich der im ZNS-Bereich ist (M.M. Mustafa et al.; Pediatr. Infect Dis. J. 1989; 8:907-7; M.M. Mustafa et al.; J. Pediatr. 1989; 115:208-13; M. Mintz et al.; Am. J. Dis. Child 1989; 143:771-4).

K.W. Selmaj et al.; Ann. Neurol. 1988; 23:339-46 berichten, das TNF α eine selektive Zytotoxizität gegenüber den Oligodendrozyten und der Myelinscheide "in vitro" induzieren kann. Eine klinische Studie an 32 Patienten (M.K. Sharif et al.; New Engl. J. of Med. Vol. 325, 7476-470) zeigt, daß eine erhöhte TNF-Synthese intrathekal bei Patienten mit M.S. stattfindet und, daß die TNF α -Spiegel des Cerebrospinal-Liquors mit dem Schweregrad und Progredienz der Erkrankung korreliert.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die genannten Prostacyclin- und Carbacyclinderivate die Synthese von TNF auf der Stufe der TNF-messenger-RNA dosisabhängig hemmen.

Prosta- und Carbacycline hemmen die TNF-Synthese auf mRNA-Ebene. Sie sind damit als Therapeutika den monoklonalen Antikörpern vorzuziehen, die nur gegen bereits vorhandenes TNF gerichtet sind. Die monoklonalen Antikörper wirken nur auf das bereits sezernierte TNF. Die gebildeten TNF- α TNF-Immunkomplexe müssen wiederum abgebaut werden, was zu klinischen Komplikationen führen kann. Außerdem können die genannten Prosta- und Carbacycline prophylaktisch bei

diesen Erkrankungen eingesetzt werden, was für die monoklonalen Antikörper nicht in Frage kommt.

Gegenüber PGE₂ liegt der Vorteil der neuen Mittel in der deutlichen Reduktion von Nebenwirkungen. PGE₂ erzeugt z. B. selbst Fieber, führt zu erhöhter Konstriktion der glatten Muskulatur und wirkt obendrein abortiv. Die neuen Mittel wirken dagegen Gefäß-protectiv und antiödematös.

Als besonders geeignete Prostacyclin- und Carbacyclinderivate erweisen sich Iloprost, Cicaprost, Eptaloprost, Beraprost und Ciprosten.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglycamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw. Die β -Cyclodextrinclathrat-Bildung erfolgt entsprechend EP 2 59 468.

Die Herstellung der genannten Prostacyclin- und Carbacyclinderivate wird detailliert in EP 11 591, 55 208, 1 19 949, 99 538 und 84 856 beschrieben.

In diesen Patentschriften werden für die Prostacyclin- und Carbacyclinderivate folgende pharmakologischen Eigenschaften beschrieben:

Senkung der peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchentromben, myocardiale Zytoprotektion; Senkung des systemischen Blutdrucks ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronarer Herzerkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion und Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut; anti-allergische Eigenschaften, Senkung des pulmonalen vaskulären Widerstandes und des pulmonalen Blutdruckes, Förderung der Nierendurchblutung, Anwendung an Stelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse oder Hämofiltration, Konservierung von Blutplasma-konserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung und Antiproliferation.

Die für die genannten Prostacyclin- und Carbacyclinderivate neuen pharmakologischen Eigenschaften werden nicht beschrieben und stehen auch in keinem direkten Zusammenhang mit den in den EP-Patentschriften beschriebenen Wirkungen.

Die Dosis der Verbindungen ist 1–1500 μ g/kg/Tag, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Einheitsdosis für den pharmazeutischen akzeptablen Träger beträgt 0,1–100 mg.

Die Dosierung einer i.v.-Verabreichung als Dauerinfusion in üblichen wäßrigen Lösungsmitteln, z. B. 0,9%iger NaCl-Lösung, erfolgt vorzugsweise in Dosierungen zwischen 0,1 ng/kg/min und 0,1 μ g/kg/min.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen z. B. zur Herstellung von cerebral wirkenden Mitteln dienen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise

die bei cerebralen Komplikationen wirkenden Verbindungen mit den an sich bekannten Hilfs- und Trägerstoffen in eine galenische Formulierung bringt.

Beispiel 1

5

In vitro Versuche zeigen, daß Iloprost die durch 50 µg/ml Lipopolysaccharid (LPS) induzierte TNF-Produktion der NMRI-Mäuse-Peritonealmakrophagen dosisabhängig hemmt (Abb. 1, 2).

10

Durch intraperitoneale Injektion von 2% Stärkelösung wird in NMRI-Mäusen eine lokale sterile Entzündung gesetzt. Nach 3–5 Tagen werden die Tiere getötet und die Makrophagen gewonnen. Die nicht adhären-
ten Zellen werden abgetrennt.

15

Zur Aktivierung der Makrophagen wird LPS in den Konzentrationen von 1,5 µg und 50 µg/ml benutzt.

Als TNF-Assay wird die TNF-sensitive Zelllinie WEHI 164 (im Handel zu erhalten) verwendet. Das Ausmaß der Zellyse von WEHI 164 ist proportional zur vorhandenen Menge an TNF. In 96 Napfflachbodenmikrotiter-
Platten werden die Kulturüberstände und Seren in einer Verdünnungsreihe austitriert. Eine Titrationsreihe mit TMU-TNF wird als Standard benutzt.

20

Die Zahl der überlebenden Zellen wird anhand des kolorimetrischen MTT-Testes bestimmt. Die Berechnung wird durch den Vergleich mit der Standardtitrationsreihe von TMU-TNF mittels der Probitanalyse durchgeführt.

25

Der Test erlaubt eine Bestimmung von bis zu 0,5 U/ml TNF. Durch Zugabe eines anti-TNF-Antiserums kann zwischen TNFα und TNFβ differenziert werden.

30

Beispiel 2

35

Die Serum-TNF-Spiegel der unbehandelten und der mit Iloprost behandelten Mäuse werden untersucht.

Iloprost hemmt signifikant die TNF-Spiegel im Serum auch noch 4 Tage nach der letzten Injektion.

40

Beispiel 3

Iloprost (1000–0,01 ng/ml) hemmt die durch LPS induzierte TNF-Produktion der humanen peripheren Makrophagen.

45

Diese Hemmung ist auch dann noch zu erzielen, wenn Iloprost 3 Stunden nach der LPS-Gabe zugegeben wird.

Patentansprüche

50

1. Verwendung von Prostacyclin- und Carbacyclin-derivaten zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von multipler Sklerose.

2. Mittel zur Behandlung von Krankheiten gemäß Anspruch 1, enthaltend Prostacyclin- oder Carbacyclinderivate und übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

55

3. Verwendung der Prostacyclin- und Carbacyclin-derivate Iloprost, Cicaprost, Eptaloprost, Beraprost und Ciprosten zur Herstellung eines Mittels gemäß Anspruch 1.

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)